



MDR1-defekter Collie

Arzneistofftransporter

Über Pforten, Barrieren und Hintertüren der Arzneistofftherapie

*Von Ernst Petzinger, Barbara Döring, Joachim Geyer,
José Godoy, Udo Schirk und Daniel Zahner*

In der griechischen Mythologie ist Charon der Fährmann, der die Verstorbenen über den Fluss Styx in die Unterwelt des Hades befördert. Wir berichten hier über einen „Charon-Typus“, im Englischen als „Carrier“ bezeichnet, der eine Art Fährmann für Fremdstoffmoleküle in Membranen ist. Hierbei geht es um Arzneistofftransporter, die Fremdstoffmoleküle, so genannte Xenobiotika, aber auch bestimmte körpereigene Stoffe durch Membranen schleusen und ihnen damit den Eintritt in oder das Verlassen von Zellen und Geweben erleichtern.

Zellmembranen sind Grenzflächen, die Kompartimente mit unterschiedlichen Stoffkonzentrationen umschließen. Die Ungleichgewichte der Stoffkonzentrationen sind die Basis des Lebens. Eine Zelle enthält sehr hohe Kaliumkonzentrationen, während im umgebenden Blutmilieu das Gegenteil der Fall ist. Diese Bedingungen sind die Grundlage der Erregbarkeit von Nervenmembranen, aber auch die Basis der Natrium-getriebenen Stoffaufnahme von Glukose, Aminosäuren oder Gallensäuren in Körperzellen. Die Aufrechterhaltung des Ungleichgewichts beider Ionen ist nur durch energieverbrauchende Ionenpumpen in der Zellmembran möglich. Ein „Ionen-Fährmann“, der gegenläufig Natrium aus der Zelle und Kalium in die Zelle gegen deren jeweiligen Konzentrationsgradienten befördert, ist die Natrium-Kalium-ATPase, auch Natriumpumpe genannt. Der Name ATPase bedeutet, dass ein energiereiches organisches Molekül, das Adenosintriphosphat (ATP), beim Ionentransport verbraucht wird. Dieser Verbrauch deckt die Energie für die Bergauf-Transporte beider Ionen ab.

Der Veterinärpharmakologe Hans-Jürg Schatzmann aus Bern entdeckte 1953, dass ein Herzglykosid, das g-Strophantin (syn. Ouabain), diese Pumpe blockiert. Ouabain und die verwandten Herzglykoside sind daher Zellgifte. Dennoch werden sie seit über 200 Jahren zur Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt. Herzglykoside sind aber nicht nur Inhibitoren der Pumpe, sondern sie werden selbst von Herzglykosid-Carriern durch Membranen geschleust. Diese gehören der SLC21-Familie an (Tabelle 1) bzw. auch zur Familie der ABC-Transporter. Beide Carrier sind maßgeblich für die Elimination der

Herzglykoside aus dem Körper über Niere, Leber und Darm verantwortlich.

Herzglykoside sind nur ein Beispiel für Arzneistoffe, deren Verteilung und Elimination über Transportproteine erfolgt. Mittlerweile sind zahlreiche Arzneistoffcarrier mit zum Teil überschneidenden Substratspektren beschrieben worden.

Arzneistoffsekretion in der Niere

Besonders reich an Arzneistofftransportern sind die Eliminationsorgane Leber und Niere. Hier sind Transportsysteme für die Ausscheidung von Arzneistoffen schon sehr früh postuliert und charakterisiert worden; aber erst seit gut einem Jahrzehnt sind die Gensequenzen bekannt und die dazugehörigen Transportproteine molekular untersucht worden. Durch Substratkonzurrenz an demselben Transportsystem behindern Arzneistoffe ihre Körperelimination gegenseitig.

Als man das erste auf dem Markt vorhandene Penicillin, Penicillin G, erstmals 1941 beim Menschen einsetzte, war seine Wirkungsdauer sehr kurz, da es rasch von den Nieren eliminiert wurde. Durch gleichzeitige Applikation der Substanz Probenecid verlängerte man die Wirkungsdauer deutlich und verzögerte seine renale Elimination. Damals kannte man den molekularen Zusammenhang nicht.

Heute ist der Nieren-Transporter für Penicilline, Cephalosporine, Schleifendiuretika und Nicht-Steroidale Antiphlogistika als OAT 1 (organische Anionentransporter 1, SLC22A7) bekannt. Er vermittelt dort die Sekretion von Penicillinen und weiteren Arzneistoffen. Probenecid ist Inhibitor aber kein Substrat des Carriers. Es hemmt effek-

tiv die Arzneistoffsekretion der Niere. Heute wird dieses Verfahren nicht mehr verwendet, da es Penicillinabkömmlinge gibt, deren Ausscheidung über die Niere bereits stark verzögert ist und die daher, auch allein appliziert, ausreichend lange im Körper verweilen.

Nachdem der OAT1 entdeckt war, fand man zahlreiche verwandte OATs, von denen einige hochspezifische Transporter für physiologische Substrate wie Prostaglandine oder Steroidhormonkonjugate (OAT3 und 4) sind. Sie kommen nicht nur in der Niere, sondern in vielen Geweben vor, in denen sie die körpereigenen Stoffe wie Botenstoffe handhaben. Sie verkörpern die so genannte SLC 22-Transporterfamilie (SLC für solute carrier). In nur rund 15 Jahren wurden 43 Familien mit mehr als 300 Einzeltransportern beim Menschen kloniert (Tabelle 1).

Arzneistoffelimination in der Leber

Arzneistoffe, die in der Gallenflüssigkeit auftreten, haben bereits eine transzelluläre Permeation durch Hepatozyten vollzogen. Sie werden aus dem Blut aufgenommen und auf der gegenüberliegenden Seite der Zelle in die Galle abgegeben. Dieser gerichtete Transport spiegelt die funktionelle Polarität der Hepatozyten wider.

Die funktionelle Sekretionseinheit in der Leber besteht aus einer Säule (Zellbälkchen) benachbarter Hepatozyten, die an ihrer Kontaktfläche einen Hohlraum, den Gallenkanaliculus, bilden. Die benachbarten Zellen sind somit nur auf einem Teil ihrer Oberfläche von Blutplasma umspült. Dadurch wird die Zellmembran in zwei funktionell verschiedene Areale geteilt (Abb. 1). Während an der Blutseite



Ernst Petzinger, Jahrgang 1950, Studium der Biologie an der Universität Frankfurt/Main 1968-1969, von 1969 bis 1974: Studium der Veterinärmedizin an der Universität Gießen, Promotion: 1975, Habilitation in Pharmakologie und Toxikologie: 1983. Von 1983 bis 1986 als Heisenberg-Stipendiat der DFG am Max-Planck-Institut für System-Physiologie in Dortmund. Von 1987 bis 1988 war er Professor für Angewandte Toxikologie am Institut für Toxikologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Mainz. Seit 1988 ist er als Professor für Pharmakologie und Toxikologie am Fachbereich Veterinärmedizin der Universität Gießen tätig und leitet dort das Institut für Pharmakologie und Toxikologie. Von 1992 bis 2002 war Prof. Petzinger Mitglied des Graduiertenkollegs „Molekulare Biologie und Pharmakologie“. Seit 1998 ist er Sprecher des Graduiertenkollegs „Molekulare Veterinärmedizin“.

The HUGO Solute Carrier Family Series http://www.bioparadigms.org/slc/menu.asp .	Total
SLC1: The high affinity glutamate and neutral amino acid transporter family	7
SLC2: The facilitative GLUT transporter family	14
SLC3: The heavy subunits of the heteromeric amino acid transporters	2
SLC4: The bicarbonate transporter family	10
SLC5: The sodium glucose cotransporter family	11
SLC6: The sodium- and chloride- dependent neurotransmitter transporter family	16
SLC7: The cationic amino acid transporter/glycoprotein-associated family	13
SLC8: The Na ⁺ /Ca ²⁺ exchanger family	3
SLC9: The Na ⁺ /H ⁺ exchanger family	9
SLC10: The sodium bile salt co-transport family	5
SLC11: The proton coupled metal ion transporter family	2
SLC12: The electroneutral cation-Cl cotransporter family	9
SLC13: The human Na ⁺ -sulfate/carboxylate cotransporter family	5
SLC14: The urea transporter family	2
SLC15: The proton oligopeptide cotransporter family	4
SLC16: The monocarboxylate transporter family	14
SLC17: The vesicular glutamate transporter family	8
SLC18: The vesicular amine transporter family	3
SLC19: The folate/thiamine transporter family	3
SLC20: The type III Na ⁺ -phosphate cotransporter family	2
SLC21/SLCO: The organic anion transporting family	20
SLC22: The organic cation/anion/zwitterion transporter family	18
SLC23: The Na ⁺ -dependent ascorbic acid transporter family	4
SLC24: The Na ⁺ /(Ca ²⁺ -K ⁺) exchanger family	5
SLC25: The mitochondrial carrier family	29
SLC26: The multifunctional anion exchanger family	11
SLC27: The fatty acid transport protein family	6
SLC28: The Na ⁺ -coupled nucleoside transport family	3
SLC29: The facilitative nucleoside transporter family	4
SLC30: The zinc efflux family	9
SLC31: The copper transporter family	2
SLC32: The vesicular inhibitory amino acid transporter family	1
SLC33: The Acetyl-CoA transporter family	1
SLC34: The type II Na ⁺ -phosphate cotransporter family	3
SLC35: The nucleoside-sugar transporter family	23
SLC36: The proton-coupled amino acid transporter family	4
SLC37: The sugar-phosphate/phosphate exchanger family	4
SLC38: The System A & N, sodium-coupled neutral amino acid transporter family	6
SLC39: The metal ion transporter family	14
SLC40: The basolateral iron transporter family	1
SLC41: The MgtE-like magnesium transporter family	3
SLC42: The Rh ammonium transporter family (pending)	3
SLC43: Na ⁺ -independent, system-L like amino acid transporter family	3
TOTAL	319

Tabelle 1: Liste der humanen "solute carriers" (SLC)-Familien. In der rechten Spalte ist die Anzahl der klonierten Carrier aus jeder Familie angegeben.

JUSTUS-LIEBIG-
UNIVERSITÄT
GIESSEN

Prof. Dr. Ernst Dieter Petzinger

Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Frankfurter Straße 107
35392 Gießen
Telefon: 0641/99-38400
Fax: 0641/99-38409
E-Mail: Ernst.Petzinger@vetmed.uni-giessen.de

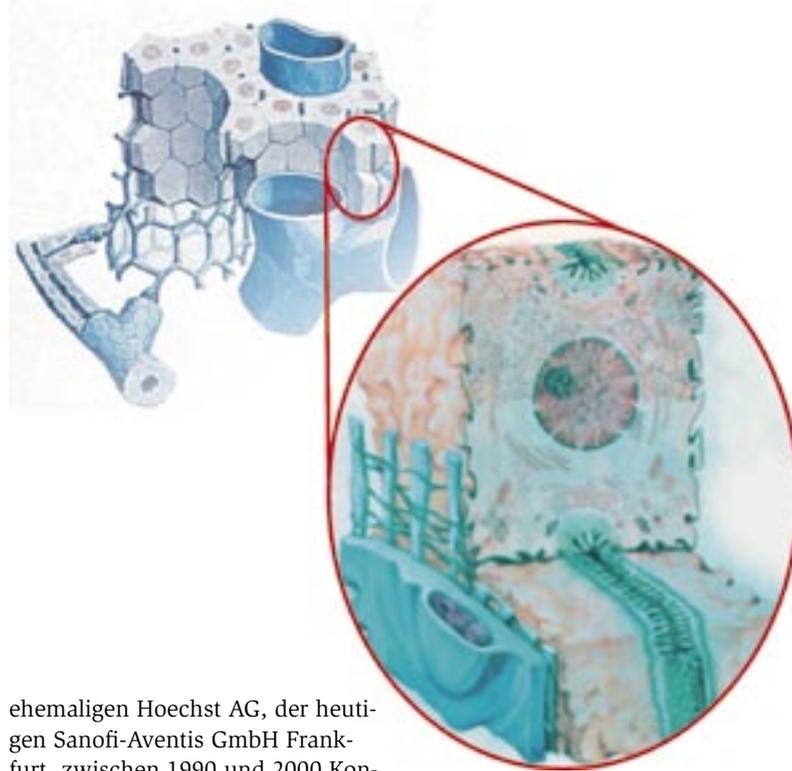
die SLC-Transporter vorkommen, sind an der kanalikulären Seite die so genannten ABC-Transporter vertreten (Abb. 2).

Ein Inhaltsstoff des grünen Knollenblätterpilzes, das Phalloidin, war als selektives Lebergift bekannt. Der Autor postulierte Anfang der 80-er Jahre (Petzinger et al. 1979 und 1982), dass dieses zyklische Peptid durch einen Gallensäuretransporter, der nur in der Leber vorkommen müsste, von Leber-

zellen aufgenommen wird. 1991 wurde ein leberspezifischer Gallensäuretransporter aus der Ratte, der Ntcp (Natrium-abhängiges Taurocholat-cotransportierendes Polypeptid, syn. Slc 10a1), kloniert, der aber nicht Phalloidin transportierte. Die Hypothese geriet in Vergessenheit, bis 2003 und 2004 in zwei Arbeiten ein anderer leberspezifischer Gallensäuretransporter des Menschen, der OATP C (organische Anionen transportierendes Polypeptid-



Abb. 1: Zellulärer Aufbau der Leber. Im Hintergrund ist der Aufbau der Leberzellbälkchen dargestellt. Lange Reihen von Leberzellen liegen entlang der Leberkapillaren. Zwischen den Leberzellen treten die Gallekanalikuli hervor, die sich zu den Gallengängen vereinigen. In der Vergrößerung sind zwei Leberzellen gezeigt, die in ihrer Grenzfläche einen Gallekanaliculus bilden. Das Endothel der Blutgefäße (blau) ist gefenestert, so dass Blutplasma an die Oberfläche der Hepatozyten gelangt.



Barbara Döring, Jahrgang 1978, Abschluss als Diplom-Ökotrophologin an der Justus-Liebig-Universität Gießen, 2003; anschließend Beginn der Dissertation über die Charakterisierung eines Steroidsulfattransporters der Plazenta am Institut für Pharmakologie und Toxikologie. Seit Oktober 2004 Stipendiatin des Graduiertenkollegs „Molekulare Veterinärmedizin“. Mitglied der Projektgruppe „MDR1-Defekt bei britischen Hühnern“.

de C, syn. OATP1B1, syn. SLC21A6), als leberselektiver Phalloidintransporter identifiziert wurde.

Dieser extrahiert das Toxin aus dem Blut in die Leberzelle, wo es eine massive Zellzerstörung bewirkt. Bei allen anderen Körperzellen fehlt dieser Transporter, so dass sie auch nicht „vergiftet“ werden. Ein Teil des Phalloidins verlässt die Leberzelle über einen ABC-Carrier, den ABC2-Transporter, der auch MRP2 genannt wird.

Arzneistofftransporter und gezieltes Leber-Drug-targeting mittels Gallensäuren

Nachdem bekannt war, dass Gallensäuretransporter auch Fremdstoffe transportieren können, wurden in Kooperation mit Werner Kramer und Günter Wess von der

ehemaligen Hoechst AG, der heutigen Sanofi-Aventis GmbH Frankfurt, zwischen 1990 und 2000 Konzepte erarbeitet, wie man Arzneistoffe für die Aufnahme in Leberzellen besser passend machen könnte. Der Vorteil dieses so genannten Drug-targeting liegt in der spezifischen Anreicherung der Arzneistoffe im Zielgewebe, wodurch die applizierten Mengen an Arzneistoffen und damit unerwünschte Wirkungen verringert werden können. Wir benutzten Gallensäuren als „Trojanische Pferde“, an die der Arzneistoff chemisch angekoppelt wurde.

Diese Gallensäure-konjugierten Arzneistoffe, im Besonderen HMG-

CoA-Reduktase-Hemmstoffe (Statine bei Hypercholesterinämie), Zytostatika (z.B. Chlorambucil) oder kurzkettige Peptide (als Hemmstoffe der Prolin-4-Hydroxylase), ja selbst Oligonukleotide (Lischka et al. 2003) wurden mit hoher Effizienz in Leberzellen eingeschleust (Übersicht bei Petzinger und Kramer 2003). Häufig verließen die Verbindungen die Leberzelle ebenso rasch in die Galle, aber in einigen Fällen wurden hohe intrazelluläre Konzentrationen des wirksa-

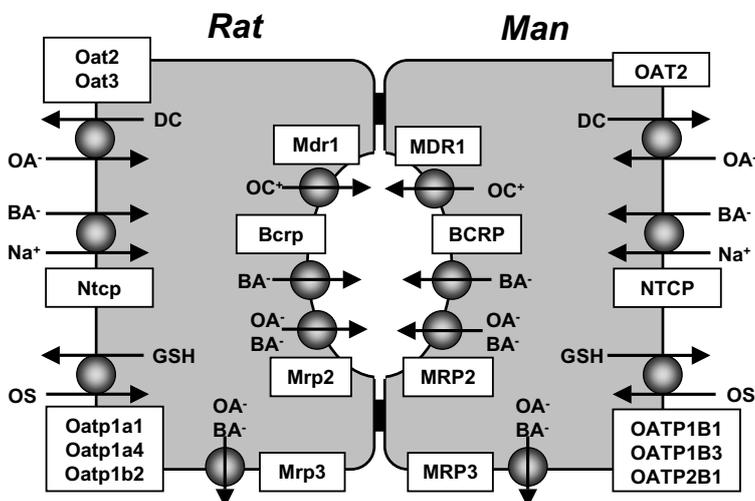


Abb. 2: Schematische Darstellung der Transporterverteilung auf Hepatozyten des Menschen und der Ratte. Auf der dem Blut zugewandten Seite befinden sich die Transporter der SLC-Familie, auf der Gallenseite ABC-Transporter. Wie man sieht, kann nicht ein einzelner Transporter die Eliminationsfunktion der Leber gewährleisten. Z.T. haben sie überlappende Substratspektren, so dass bei Ausfall eines Transporters wenigstens ein Teil der Elimination von einem anderen Transporter übernommen werden kann. (OA- = Organische Anionen, BA- = Gallensäuren, Na+ = Natriumionen, OS = organisches Substrat, GSH = Glutathion, OC+ = Organische Kationen)



José Rodrigo Godoy Berthet, geb. 1976 in Traiguén, Chile, studierte an der Katholischen Universität Temuco, Chile, Tiermedizin. Als Doktorand arbeitet er zur Zeit im Institut für Pharmakologie und Toxikologie an seiner Dissertation zum Thema "Klonierung und Charakterisierung neuer Mitglieder der SLC10-Transporterfamilie" (Betreuer: Prof. Dr. Ernst Petzinger) und ist dort Mitglied der Projektgruppe „MDR1-Defekt beim Collic“.

men Arzneistoffes beobachtet. Das Chlorambucil-Gallensäurekonjugat (Abb.3) wurde klinisch zur Behandlung von Gallenwegskarzinomen benutzt.

Raumstruktur und Substraterkennung bei Gallensäuretransportern

Nachdem in den 90-er Jahren je ein Natrium-getriebener Gallensäuretransporter aus der Leber und dem Dünndarm (Ileum) kloniert worden waren, untersuchte man die Substratbindungsregion für Gallensäuren und Fremdstoffe in beiden Carrierproteinen mittels gerichteter Mutagenese, also durch Einführen gezielter Mutationen und Expression in Zellen (Abb. 4) (siehe bei Zahner et al. 2003) und moderner 3D QSAR-Technik, also digitaler dreidimensionaler Simulation. Aus allen Analysen geht hervor, dass extrazellulär gelegene Proteinschleifen (loops) als Substratfänger fungieren, die mit einzelnen in der Membran gelegenen Carrierdomänen interagieren und dabei eine Formänderung des Carrierproteins erzwingen, wobei ein Kanal für den Durchtritt des Substrats freigelegt wird. Es sind wenige Aminosäuren, die eine Bindungsinteraktion mit dem Substrat eingehen. Kommt es zur Mutation dieser Aminosäuren, indem diese entweder ganz fehlen oder durch andere nicht bindungsfähige ersetzt werden, kann das Substrat (z.B. die Gallensäure Taurocholat) nicht mehr ausreichend transportiert werden. Auch „natürliche“ Mutationen der Darm- sowie Leber-Gallensäuretransporter sind beim Menschen gefunden worden. Deren Folge sind familiär auftretende Durchfälle bzw. Cholestasen mit bis dahin unerkannter Genese.

Ein weiteres Konzept im Hinblick auf Substraterkennung durch bestimmte Regionen in Arzneistofftransportern ist die Herstellung so genannter Chimären, d. h. von Carrierproteinen, die aus Sequenzabschnitten verschiedener Ausgangscarrier konstruiert werden. Dadurch lässt sich zeigen, in welchem Abschnitt bestimmte Funktionen lokalisiert sind. Hierfür wurden

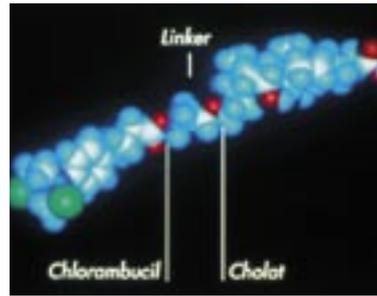


Abb. 3: Kugel-Kalottenmodell eines Gallensäure-Arzneistoff-Konjugats. In diesem Fall wurde Chlorambucil an die Cholsäure über einen Linker am C3 des Cholangerüsts gekoppelt. Auf diese Weise wird eine Anreicherung des Arzneistoffs am Wirkort, den Gallengängen, erreicht.

von uns Chimären aus zwei verschiedenen OATP-Carriern generiert. OATP2 (OATP1A2, SLC21A2), der oben erwähnte blutseitig gelegene Herzglykosidtransporter der Leber, wurde mit OATP1 (OATP1A1, SLC21A1) kombiniert, der selbst kein Digitalis transportiert. Die Proteinsequenzen eines Transportpositiven mit Teilsequenzen eines Transportnegativen OATPs wurden somit zielgerichtet vermischt. Durch ein sequentielles Austauschen der Transportverdächtigen Proteinsequenzen gegen die entsprechenden Sequenzen im Transportnegativen Carrier konnte eine Region im OATP2 eingegrenzt werden, die für den Herzglykosidtransport verantwortlich ist (Abb.5).

Arzneistoffelimination an der Blut-Hirn-Schranke

Eine besondere Transportergruppe stellen die ABC-Carrier dar (ABC für ATP-binding-cassette-Carrier). Gemein haben sie Abschnitte, mit denen ATP gebunden und meist auch gespalten werden kann. Beim Menschen sind 52 ABC-Gene bekannt, die nicht alle für Transportproteine kodieren. (<http://www.pasteur.fr/recherche/unites/pmtg/abc/database.iphtml>). 14 von ihnen sind mit bekannten Erkrankungen

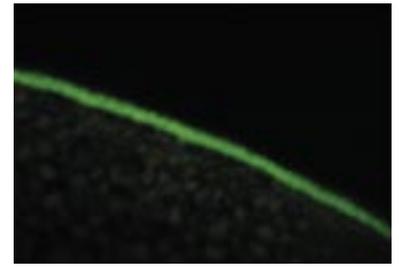


Abb. 4b: Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis der Ntcp-Mutante Cystein 266 zu Alanin auf der Oberfläche eines *Xenopus laevis*-Oozyten nach Injektion von 2,5ng in vitro-transkribierter RNA (1250fache Vergrößerung). Dieser Oozyt war nicht in der Lage, die Gallensäure Taurocholat aufzunehmen. Wurde stattdessen die cRNA des Wildtyp-Ntcp injiziert, nahm der Oozyt die Gallensäure Natrium-abhängig auf.

assoziiert, wie beispielsweise der Zystischen Fibrose oder dem Zellweger-Syndrom. Meist operieren sie wie die oben genannte Natrium/Kalium-ATPase, indem sie ATP spalten und damit Energie für die Substrattranslokation durch die Membran gewinnen. ABC-Carrier transportieren organische Moleküle anstelle von Ionen, aber nicht im Gegentransport wie bei der Natrium-Kalium-Pumpe, sondern stets in einer aus der Zelle weisenden Richtung.

Am besten bekannt, da bei Säugern als erstes ABC-System 1973 entdeckt, ist der MDR1-Carrier (multidrug resistance 1-Carrier), der oft auch P-Glycoprotein (Pgp) bezeichnet wird. Er besitzt eine wichtige Schutzfunktion für viele Gewebe und Zellen, indem er diese vor der Anreicherung fettlöslicher Xenobiotika schützt. Besonders wichtig ist seine Funktion in der Blut-Hirn-Schranke. Dies zeigte sich bei Arzneimittelzwischenfällen bei Collic-Hunden.

Für Collics ist schon lange bekannt, dass zahlreiche Individuen eine hohe Empfindlichkeit gegen das Antiparasitikum Ivermectin (Ivomec®) aufweisen. Es gab Berichte, nach denen die einmalige Gabe von Ivermectin, die bei anderen Hunden keinerlei unerwünschte Wirkungen hervorrief, bei Col-



lies zu neurotoxischen Symptomen wie Bewegungs- und Koordinationsstörungen, Zittern, Benommenheit, Desorientiertheit, vermehrtem Speichelfluss und Erbrechen führte. In schweren Fällen kam es auch zu komaartigen Zuständen und sogar zum Tod. Lange Zeit war unklar, warum gerade Collies so empfindlich auf dieses Pharmakon reagierten. 2001 wurde die Ursache geklärt, indem zum ersten Mal das MDR1-Gen eines so genannten Ivermectin-sensitiven Collies sequenziert wurde. Es zeigte sich, dass bei diesem und zahlreichen anderen Individuen vier Basen im MDR1-Gen fehlen, was ein verkürztes und nicht funktionierendes Transportprotein zur Folge hat (Abb. 6).

Normalerweise verhindert der intakte MDR1, dass das Ivermectin die Blut-Hirn-Schranke durchdringen kann. Das Fehlen des MDR1 bei Ivermectin-sensitiven Collies führt dazu, dass Ivermectin unge-

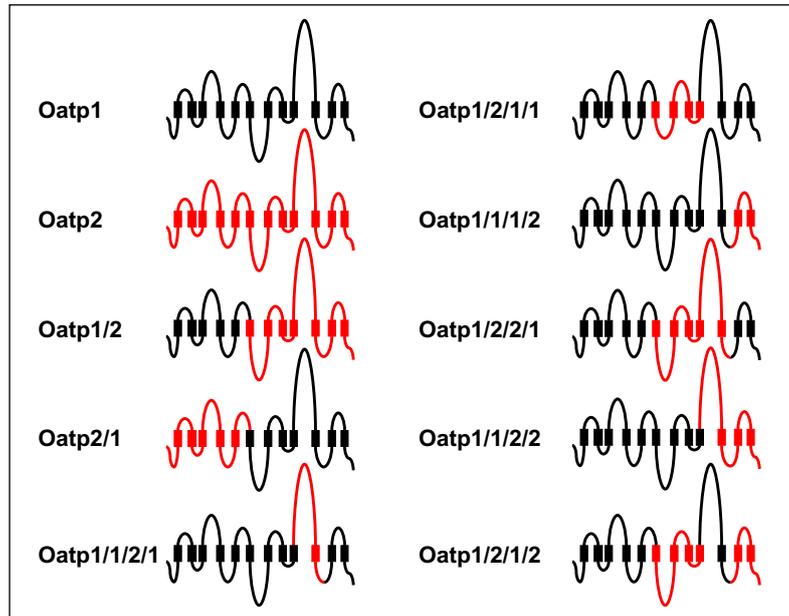


Abb. 5: Schematische Darstellung der Chimären aus OATP2 (rot; transportiert Herzglykoside) und OATP1 (schwarz, transportiert keine Herzglykoside). Rechtecke symbolisieren die Transmembranabschnitte der Proteine, die verbindenden Linien die intra- und extrazellulären loops. Die Chimären Oatp1/2 und Oatp1/2/2/1 transportieren Herzglykoside. Daraus lässt sich ableiten, dass die Herzglykosidbindungsstelle zwischen Transmembranbereich 6 und 10 lokalisiert sein muss.

Daniel Zahner, Jahrgang 1969. Nach dem Abitur Ausbildung zum Zimmerer, studierte Biologie in Mainz und Veterinärmedizin in Gießen. Im Jahr 2000 erhielt er die Approbation zum Tierarzt. Von 2000 bis 2002 war er im Rahmen des Graduiertenkollegs „Molekulare Biologie und Pharmakologie“ am Institut für Pharmakologie und Toxikologie des Fachbereichs Veterinärmedizin an der Universität Gießen tätig, 2003 wurde er promoviert. 2002 bis 2004 praktizierte er im Großtierbereich. Seit 2004 ist er wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie.

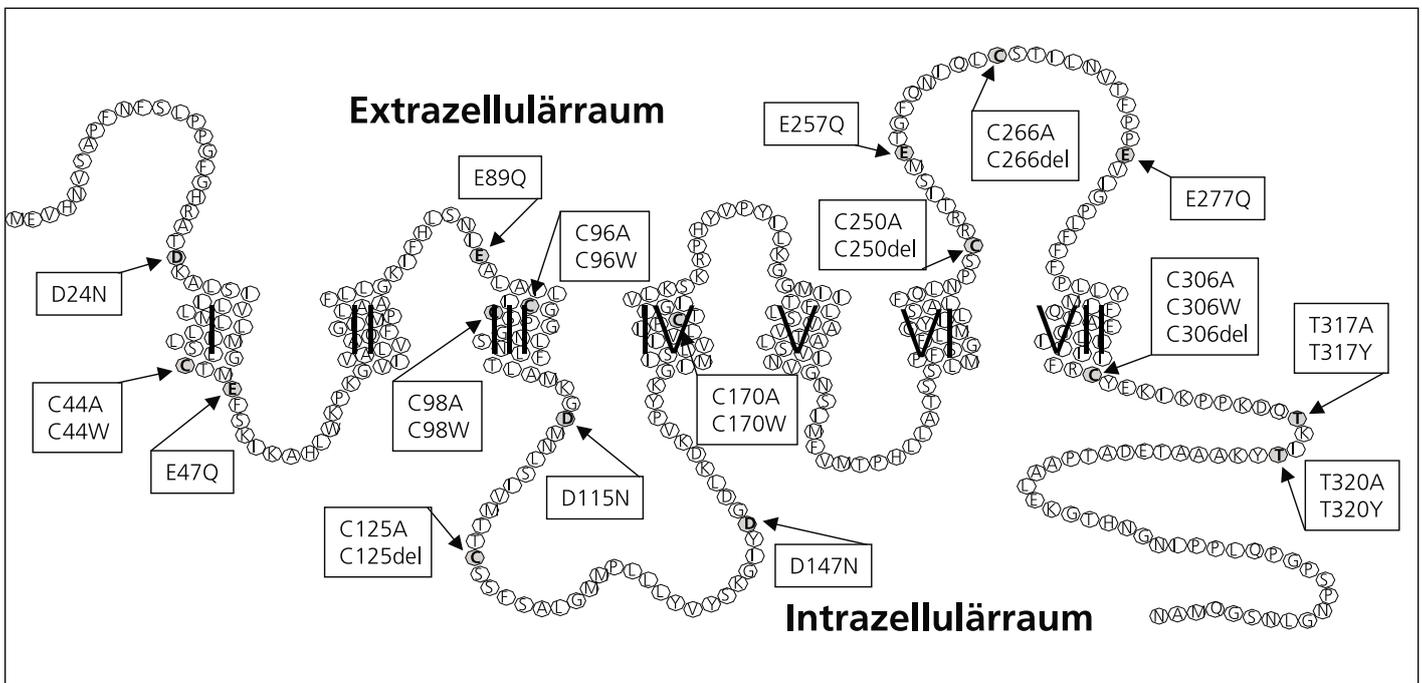


Abb. 4: Hypothetische Sekundärstruktur der Aminosäurekette des hepatischen Gallensäuretransporters Ntcp sowie Expression einer Ntcp-Mutante in der Oozytenmembran. 4a: Aufgrund von Hydrophobizitätsanalysen werden sieben, als α -Helix ausgebildete Membrandurchgänge postuliert (I-VII). Zwischen diesen befinden sich intra- und extrazellulär gelegen Schleifen (loops). Durch gezielte Mutationen in der DNA-Sequenz wurden Aminosäuren gegen andere ausgetauscht (dargestellt in den Kästchen). Der Austausch der Aminosäuren Aspartat an Position 115 (D115), Glutamat an 257 (E257) und Cystein an 266 (C266) verringerte die Transportaktivität des Proteins ohne seine Expression zu beeinflussen (Abb. 4b) (Zahner et al. 2003). (A = Alanin, C = Cystein, D = Aspartat, E = Glutamat, N = Asparagin, T = Threonin, W = Tryptophan, Q = Glutamin Y = Tyrosin)



Udo Schirk, Jahrgang 1975. Nach dem Abitur studierte er Veterinärmedizin in Gießen. Im Jahr 2002 erhielt er die Approbation zum Tierarzt. Von 2002 bis 2005 arbeitete er als Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmakologie und Toxikologie des Fachbereichs Veterinärmedizin an der Universität Gießen und war zeitgleich Mitglied des Graduiertenkollegs „Molekulare Veterinärmedizin“.

hindert in das Nervengewebe vordringen kann und dort durch Bindung an spezifische Neurotransmitterrezeptoren zu den oben erwähnten Ausfallserscheinungen führt. Es sind aber nur die Hunde betroffen, die auf beiden Chromosomen im MDR1 defekt sind (homozygot defekt). Hunde mit einem intakten und einem defekten MDR1 (heterozygot defekt) sind Merkmalsträger, aber nicht übersensitiv.

An unserem Institut wurde eine Methode entwickelt, mit welcher der Defekt eindeutig nachzuweisen ist. Eine Studie an mehr als 1200 Britischen Hütehunden zeigte, dass 34% der Collies den homozygot defekten Genotyp besitzen, 42% heterozygot defekt sind und nur 23% der Collies gar nicht vom Defekt betroffen sind. Als weitere betroffene Hunderassen wurden der Shetland Sheepdog, Australian Shepherd, Old English Sheepdog, English Shepherd, Wäller, Longhaired Whippet, McNab und Silken Windhound identifiziert.

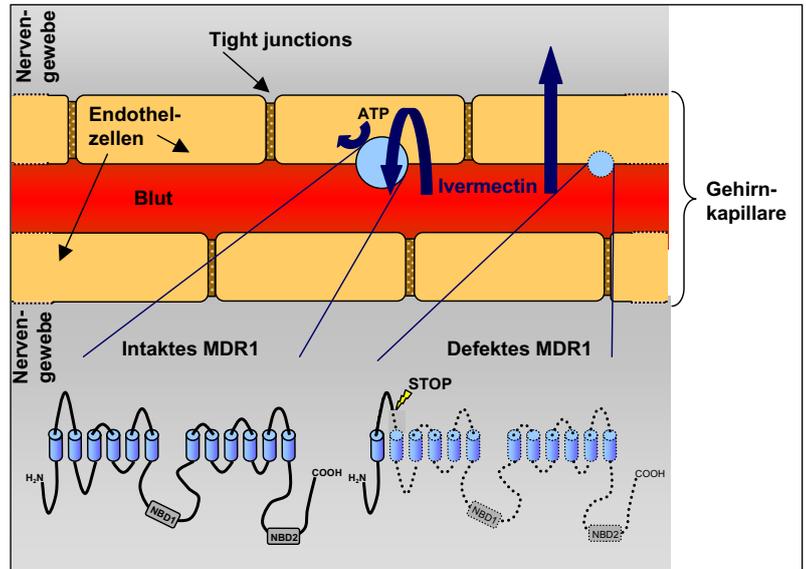


Abb.6: Die Blut-Hirn-Schranke. Die Darstellung zeigt am Beispiel des Antiparasitikums Ivermectin, wie Arzneistoffe aus dem Zentralen Nervensystem (ZNS) ferngehalten werden. Ivermectin verteilt sich nach der Applikation über das Blut im Körper. Durch die Wände der Blutgefäßkapillaren wird es an das periphere Gewebe abgegeben. Im ZNS wird dies durch MDR1 verhindert. Aus dem Blut in die Endothelzellen übergetretenes Ivermectin wird vor dem Eintritt in das Nervengewebe durch das MDR-1-Transportprotein in das Blut zurücktransportiert. Ein defektes MDR1, wie es bei manchen britischen Hütehunden vorkommt, ist nicht in der Lage, das Arzneimittel vom Nervengewebe fernzuhalten. Bei diesen Hunden kommt es zu toxischen Arzneimittelspiegeln im ZNS mit den im Text beschriebenen Symptomen.

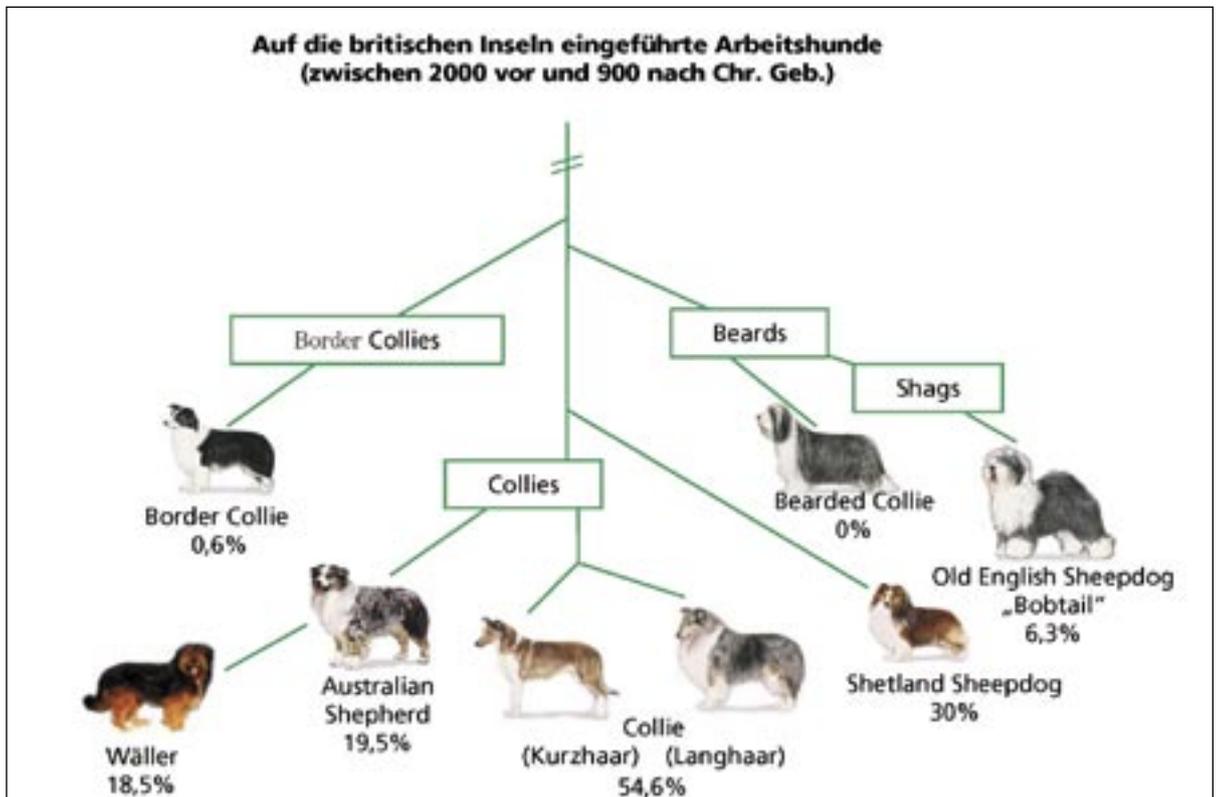


Abb.7. Stammbaum der britischen Hütehunderassen (nach Hutchinson und Combe, http://www.roughcolliesofdistinction.com/breed_ancestry.htm) mit den rassenspezifischen Allelfrequenzen des MDR1-Defekts (Geyer et al. 2005).



ziert, auch wenn bei ihnen die Häufigkeit geringer ausfällt (Geyer et al., 2005). Die Allelfrequenzen des defekten MDR1-Gens in verschiedenen britischen Hütehunderassen ist in Abb. 7 dargestellt. Inzwischen ist bekannt, dass auch andere Arzneistoffe wie das Antiparasitikum Moxidectin und das Antidiarrhoikum Loperamid zu Unverträglichkeitsreaktionen führen. Vor der Therapie der Tiere mit diesen Substanzen ist eine Diagnostik des Defektes dringend anzuraten, um Therapiezwischenfälle zu vermeiden.

Zusammenfassung und Ausblick

Arzneistofftransporter haben seit etwa zwei Jahrzehnten wesentlich zum Verständnis der Pharmakokinetik, also der Aufnahme, Verteilung, Verweildauer und Elimination von Arzneistoffen im Körper beigetragen. Sie sind an der zellulären Aufnahme, insbesondere der Resorption von Fremdstoffen ebenso beteiligt wie an ihrer Ausscheidung in Galle, Urin oder Kot. Sie besitzen breite Substratspektren und üben gemeinsam mit dem Arzneistoffmetabolismus eine wichtige Schutzfunktion vor einer übermäßigen Belastung der Organe mit Fremdstoffen aus. Funktionsstörungen können mit dem Auftreten von unerwarteten Arzneistoffnebenwirkungen verbunden sein. Sie können therapeutisch für ein organspezifisches Drug-targeting genutzt werden. Allerdings sind wir noch weit davon entfernt, die molekularen Prozesse der Substraterkennung und des transmembranalen Transports im Detail zu verstehen. •

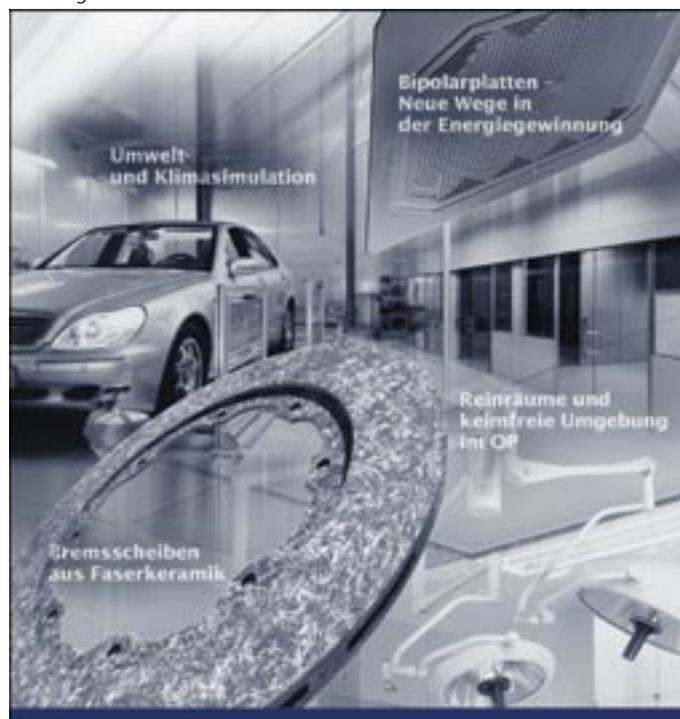
LITERATUR

- Geyer, J., Döring, B., Godoy, J., Moritz, A., Petzinger, E. (2005) Frequency of the nt230(del4) MDR1 mutation in Collies and related dog breeds from Germany. *J. vet. Pharmacol. Therap.* Im Druck
- Lischka, K., Starke, D., Failing, K., Herling, A., Kramer, W., Petzinger, E. (2003) Hepatobiliary elimination of bile acid-modified oligodeoxynucleotides in Wistar and TR- rats: Evidence for mrp2 as carrier for oligonucleotides. *Biochem. Pharmacol.* 66, 565-577
- Petzinger, E., Burckhardt, G., Schwenk, M., Faulstich, H. (1982) Lack of intestinal transport of (3H)-demethylphalloin: Comparative studies with phallotoxins and bile acids on isolated small intestinal cells and

ileal brush border membrane vesicles. *Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol.* 320, 196-200

- Petzinger, E., Kramer, W. (2003) Drug-targeting der Leber mittels Gallensäuren. *BIOforum* 26, 514-516
- Petzinger, E., Ziegler, K., Frimmer, M. (1979) Inhibition of (3H)-demethylphalloin uptake in isolated rat hepatocytes under various experimental conditions. *Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol.* 307, 275-281
- Zahner, D., Eckhardt, U., Petzinger, E. (2003) Transport of taurocholate by mutants of negatively charged amino acids, cysteines, and threonines of the rat liver sodium-dependent taurocholate cotransporting polypeptide Ntcp. *Eur. J. Biochem.* 270, 1117-1127

- Anzeige -



Schunk-Gruppe -
Gemeinsam die Zukunft
gestalten

35452 Heuchelheim
Telefon (06 41) 6 08-0
Telefax (06 41) 6 08-12 23



Joachim Geyer, Jahrgang 1973, Diplom-Ökotrophologe, 2000; anschließend Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmakologie und Toxikologie und Mitglied im Graduiertenkolleg „Molekulare Veterinärmedizin“. In dieser Zeit Promotion über die Klonierung und funktionelle Charakterisierung von Membrantransportsystemen für Arzneistoffe und Steroidhormone mit Abschluss im Februar 2005. Aufbau der Diagnostikereinheit am Institut für Pharmakologie und Toxikologie zum Nachweis eines MDR1-Defektes bei britischen Hütehunden. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Bedeutung von Membrantransportsystemen für die hepatobiliäre Elimination von Arzneistoffen und sekundären Pflanzeninhaltsstoffen sowie der zelluläre Transport sulfatierter Steroidhormone beim Menschen und bei Haustieren.